

明 細 書

2-アシルチオフエン化合物の製造方法

技術分野

- [0001] 本発明は、2-アシルチオフエン化合物の製造方法に関する。2-アシルチオフエン化合物は、医薬品等の製造原料および中間体として有用な化合物である。

背景技術

- [0002] 医薬品の合成においては、最終製品である医薬品の安全性向上の観点から、不純物量の低減が強く求められる。特に、製造時の各反応工程における副反応生成物である異性体は、一般にその物性が互いに似ているために分離精製が容易ではなく、原料中の異性体および前工程を経た中間体中の異性体は、引き続き行われる製造反応において各種の副反応を引き起こす場合がある。その結果、最終製品が種々の副反応生成物を不純物として含有することとなり、またその含有量も増大することとなる。そのため、医薬品原料の異性体含有量は、0.1重量%単位で厳しく管理される場合が多い。
- [0003] 医薬品等の製造原料および中間体として有用な化合物である2-アシルチオフエン化合物の製造においても同様に、異性体含有量の少ない製造方法が望まれる。さらに、環境問題および製造コスト面の観点から、溶媒、特に有機溶媒を使用しない製造方法が強く望まれる。
- [0004] 2-アシルチオフエン化合物を無溶媒で製造する方法としては、従来より種々の方法が知られている。例えば、チオフエンと酸無水物とを活性白土を用いて還流下で反応させる方法(非特許文献1参照)や、チオフエンと無水酢酸とをイオン交換樹脂を用いて75〜125℃で反応させる方法(特許文献1参照)等が挙げられる。
- [0005] しかしながら、従来の2-アシルチオフエン化合物の製造方法によって得られたものは、副反応生成物である3位異性体の含有量が1重量%程度と比較的多く、またその分離が容易ではないことから、医薬品等の製造原料および中間体として使用する際には高段数の精留塔等を用いて精製する必要があった。
- [0006] 例えば、2-アセチルチオフエンの製造において、後工程の蒸留操作により3位異

性体を分離し精製するには、単蒸留法ではほとんどその効果が見込めず、高段数の精留塔等を用いる必要がある。例えば、蒸留精製法により、3位異性体の含有量が0.9重量%である2-アセチルチオフエンから3位異性体の含有量が0.5重量%の2-アセチルチオフエンを得る際に、理論段数が50段の精留塔を使用しても、その精製回収率は70%程度にすぎない。このように、一旦生成した3位異性体の分離が容易ではないことから、副反応生成物である3位異性体含有量の少ない製造方法が望まれる。

非特許文献1: J. Am. Chem. Soc. , 69, 1014, (1947)

特許文献1: 米国特許第2711414号明細書

発明の開示

発明が解決しようとする課題

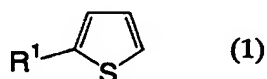
[0007] 本発明の課題は、副反応生成物である3位異性体の含有量の少ない2-アシルチオフエン化合物の製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、下記に示すとおり2-アシルチオフエン化合物の製造方法を提供するものである。

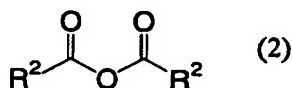
[0009] 1. 一般式(1);

[0010] [化1]



[0011] (式中、R¹は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、フェニル基またはハロゲン原子を示す。)で表されるチオフエン化合物と、一般式(2);

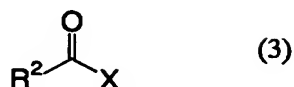
[0012] [化2]



[0013] (式中、R²は炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基を示す。)で表される酸無水

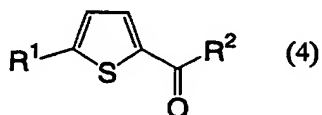
物および一般式(3)；

[0014] [化3]



[0015] (式中、R²は前記と同様であり、Xはハロゲン原子を示す。)で表される酸ハロゲン化合物からなる群より選択される少なくとも1種とを、固体酸触媒の存在下で、75℃未満、無溶媒で反応させることを特徴とする一般式(4)；

[0016] [化4]



[0017] (式中、R¹およびR²は前記と同様である。)で表される2-アシルチオフェン化合物の製造方法。

[0018] 2. 前記固体酸触媒が、ゼオライト、活性白土および陽イオン交換樹脂からなる群より選択される少なくとも1種である上記項1に記載の方法。

[0019] 3. 前記固体酸触媒の使用量が、前記チオフェン化合物100重量部に対して0.1～50重量部である上記項1または2に記載の方法。

[0020] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0021] 本発明に用いられるチオフェン化合物は、前記一般式(1)で表される化合物である。前記一般式(1)中、R¹は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、フェニル基またはハロゲン原子を示す。

[0022] 炭素数1～6のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基およびn-ヘキシル基等が挙げられる。

[0023] ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子等を挙げることができる。

[0024] 前記一般式(1)で表されるチオフェン化合物の具体例としては、チオフェン、2-メ

チルチオフェン、2-エチルチオフェン、2-n-プロピルチオフェン、2-イソプロピルチオフェン、2-n-ブチルチオフェン、2-tert-ブチルチオフェン、2-n-ペンチルチオフェン、2-n-ヘキシルチオフェン、2-フェニルチオフェン、2-クロロチオフェン、2-ブロモチオフェンおよび2-ヨードチオフェン等を挙げることができる。

[0025] 前記チオフェン化合物は、公知の方法により製造することができる。前記一般式(1)で表されるチオフェン化合物のうち R^1 が炭素数1-6のアルキル基であるものは、例えば、対応するアシルチオフェンを還元する方法等により製造することができる。また、前記一般式(1)で表されるチオフェン化合物のうち R^1 がフェニル基であるものは、例えば、2-ハロゲン化チオフェンとフェニルボロン酸とをパラジウム触媒で反応させる方法等により製造することができる。さらに、前記一般式(1)で表されるチオフェン化合物のうち R^1 がハロゲン原子であるものは、例えば、チオフェンとハロゲン分子やN-ハロゲノスクシンイミド等とを反応させる方法等により製造することができる。

[0026] 本発明に用いられる酸無水物は、前記一般式(2)で表される化合物である。前記一般式(2)中、 R^2 は炭素数1-6のアルキル基またはフェニル基を示す。

[0027] 炭素数1-6のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、tert-ペンチル基およびn-ヘキシル基等が挙げられる。

[0028] 前記一般式(2)で表される酸無水物の具体例としては、無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、イソ酪酸無水物、吉草酸無水物、イソ吉草酸無水物、2-メチル酪酸無水物、ピバル酸無水物、ヘキサノ酸無水物、2, 2-ジメチル酪酸無水物、ヘプタン酸無水物および安息香酸無水物等を挙げることができる。これらの酸無水物は、例えば、それぞれの対応する酸を脱水剤とともに加熱することにより製造することができる。

[0029] 本発明に用いられる酸ハロゲン化物は、前記一般式(3)で表される化合物である。前記一般式(3)における R^2 は、前記一般式(2)における R^2 と同様である。前記一般式(3)中のXはハロゲン原子を示す。

[0030] ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子等を挙げることができる。

- [0031] 前記一般式(3)で表される酸ハロゲン化物の具体例としては、フッ化アセチル、塩化アセチル、臭化アセチル、塩化プロピオニル、塩化n-ブチリル、塩化イソブチリル、塩化バレリル、塩化イソバレリル、塩化2-メチルブチリル、塩化ピバロイル、塩化n-ヘキサノイル、塩化2, 2-ジメチルブチリル、塩化n-ヘプタノイルおよび塩化ベンゾイル等を挙げることができる。これらの酸ハロゲン化物は、例えば、それぞれの対応する酸とハロゲン化チオニルとを反応させることにより製造することができる。
- [0032] 本発明において、前記酸無水物または前記酸ハロゲン化物は、それぞれ単独で使用してもよいし、あるいは前記一般式(2)における R^2 と前記一般式(3)における R^2 が同じである酸無水物と酸ハロゲン化物とを併用してもよい。
- [0033] 前記酸無水物および前記酸ハロゲン化物からなる群より選択される少なくとも1種の使用量は、未反応で残存するチオフエン化合物を低減する観点および使用量に見合うだけの効果を得る観点から、チオフエン化合物1モルに対して、0.4〜10モルであるのが好ましく、0.5〜3モルであるのがより好ましい。
- [0034] 本発明に用いられる固体酸触媒としては、特に限定されるものではないが、例えば、ゼオライト、活性白土および陽イオン交換樹脂が挙げられる。陽イオン交換樹脂としては、特に限定されるものではないが、例えば、パーフルオロスルホン酸系ポリマーやスルホン酸系ポリマー等が挙げられる。これらの固体酸触媒は、それぞれ単独で使用してもよいし、あるいは2種以上を併用してもよい。
- [0035] 前記固体酸触媒の使用量は、反応を円滑に進行させる観点および使用量に見合うだけの効果を得る観点から、前記チオフエン化合物100重量部に対して、0.1〜50重量部であるのが好ましく、1〜30重量部であるのがより好ましい。
- [0036] 反応温度は、75℃未満であり、-10℃以上75℃未満であるのが好ましく、10〜60℃であるのがより好ましい。反応温度が-10℃未満の場合、反応速度が遅く、反応に長時間を要するおそれがある。また、反応温度が75℃以上の場合、異性体が多く生成するおそれがある。反応時間は、反応温度により異なるため一概には言えないが、1〜100時間であるのが好ましい。また、本発明においては、反応は無溶媒で進行するため、特に溶媒を使用する必要はない。
- [0037] 反応液から、目的とする2-アシルチオフエン化合物を単離する方法としては、例え

ば、蒸留する方法や、水を添加して分液し、分液により得られた有機層を濃縮し、析出した結晶に溶媒を加えて再結晶する方法等を挙げることができる。

[0038] かくして得られる2-アシルチオフエン化合物は、前記一般式(4)で表される化合物である。前記一般式(4)中、 R^1 は前記一般式(1)における R^1 と同様であり、 R^2 は前記一般式(2)および(3)における R^2 と同様である。

[0039] 前記一般式(4)で表される2-アシルチオフエン化合物の具体例としては、2-アセチルチオフエン、2-プロピオニルチオフエン、2-ブチリルチオフエン、2-イソブチリルチオフエン、2-バレリルチオフエン、2-イソバレリルチオフエン、2-(2-メチル)ブチリルチオフエン、2-ピバロイルチオフエン、2-ヘキサノイルチオフエン、2-(2, 2-ジメチル)ブチリルチオフエン、2-ヘプタノイルチオフエン、2-ベンゾイルチオフエン、2-アセチル-5-メチルチオフエン、2-アセチル-5-エチルチオフエン、2-アセチル-5-n-プロピルチオフエン、2-アセチル-5-イソプロピルチオフエン、2-アセチル-5-n-ブチルチオフエン、2-アセチル-5-tert-ブチルチオフエン、2-アセチル-5-n-ペンチルチオフエン、2-アセチル-5-n-ヘキシルチオフエン、2-アセチル-5-フェニルチオフエン、2-アセチル-5-クロロチオフエン、2-アセチル-5-ブロモチオフエンおよび2-アセチル-5-ヨードチオフエン等が挙げられる。

発明の効果

[0040] 本発明によれば、副反応生成物である3位異性体の含有量が0.5重量%以下である2-アシルチオフエン化合物を、工業的に安価に、かつ容易に得ることができる。

発明を実施するための最良の形態

[0041] 以下に本発明の実施例および比較例を挙げ、本発明を具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例によって何ら限定されるものではない。

[0042] 実施例1

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた1L容の4つ口フラスコに、活性白土(ナカライテスク株式会社製)80gおよび無水酢酸347.1g(3.4モル)を仕込み、チオフエン286.1g(3.4モル)を25-35℃で1時間を要して滴下し、滴下終了後30℃で96時間反応させた。反応終了後、活性白土を濾別し、茶褐色の濾液を得た。濾液を蒸留して未反応のチオフエン、無水酢酸および副生成物である酢酸を

留去し、2-アセチルチオフエン278.8g(2.2モル)を得た。2-アセチルチオフエンの収率は、チオフエンに対して65%であった。

[0043] また、高速液体クロマトグラフィ法により、3位異性体である3-アセチルチオフエンの含有量を測定したところ、3-アセチルチオフエンの含有量は、2-アセチルチオフエンに対して0.3重量%であった。なお、高速液体クロマトグラフィ法の測定条件は、カラム:TSKgel ODS-80TS 4.6mmφ×250mm(東ソー株式会社製)、移動相:0.05重量%リン酸二水素カリウム水溶液(リン酸 pH=3.7)/アセトニトリル=75/25(V/V)、流速:1ml/min、カラム恒温槽温度:30℃、検出器:UV220nmであった。

[0044] 実施例2

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた100ml容の4つ口フラスコに、陽イオン交換樹脂であるパーフルオロスルホン酸系ポリマー(エヌ・イー ケムキャット株式会社製、商品名:SAC-13)2.5gおよび無水酢酸25.5g(0.25モル)を仕込み、チオフエン21.0g(0.25モル)を25〜30℃で30分を要して滴下し、滴下終了後30℃で40時間反応させた。反応終了後、パーフルオロスルホン酸系ポリマーを濾別し、茶褐色の濾液を得た。濾液を蒸留して未反応のチオフエン、無水酢酸および副生成物である酢酸を留去し、2-アセチルチオフエン24.3g(0.19モル)を得た。2-アセチルチオフエンの収率は、チオフエンに対して77%であった。また、実施例1と同様にして3位異性体の含有量を測定したところ、3-アセチルチオフエンの含有量は、2-アセチルチオフエンに対して0.5重量%であった。

[0045] 実施例3

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた100ml容の4つ口フラスコに、陽イオン交換樹脂であるスルホン酸系ポリマー(SIGMA-ALDRICH社製、商品名:DOWEX-DR2030)2.5gおよび無水酢酸25.5g(0.25モル)を仕込み、チオフエン21.0g(0.25モル)を20〜25℃で1時間を要して滴下し、滴下終了後40℃で45時間反応させた。反応終了後、スルホン酸系ポリマーを濾別し、茶褐色の濾液を得た。濾液を蒸留して未反応のチオフエン、無水酢酸および副生成物である酢酸を留去し、2-アセチルチオフエン26.4g(0.21モル)を得た。2-アセチルチオ

フェンの収率は、チオフエンに対して84%であった。また、実施例1と同様にして3位異性体の含有量を測定したところ、3-アセチルチオフエンの含有量は、2-アセチルチオフエンに対して0.4重量%であった。

[0046] 実施例4

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた100ml容の4つロフラスコに、ゼオライト(東ソー株式会社製、商品名:HSZ-360HUA)5.9gおよび無水酢酸25.5g(0.25モル)を仕込み、チオフエン21.0g(0.25モル)を25〜35℃で1時間を要して滴下し、滴下終了後30℃で96時間反応させた。反応終了後、ゼオライトを濾別し、茶褐色の濾液を得た。濾液を蒸留して未反応のチオフエン、無水酢酸および副生成物である酢酸を留去し、2-アセチルチオフエン19.4g(0.15モル)を得た。2-アセチルチオフエンの収率は、チオフエンに対して62%であった。また、実施例1と同様にして3位異性体の含有量を測定したところ、3-アセチルチオフエンの含有量は、2-アセチルチオフエンに対して0.5重量%であった。

[0047] 実施例5

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた100ml容の4つロフラスコに、活性白土(ナカライテスク株式会社製)5.9gおよびチオフエン21.0g(0.25モル)を仕込み、塩化アセチル19.6g(0.25モル)を25〜35℃で2時間を要して滴下し、滴下終了後30℃で48時間反応させた。反応終了後、活性白土を濾別し、黒色の濾液を得た。濾液を蒸留して未反応のチオフエンおよび塩化アセチルを留去し、2-アセチルチオフエン18.3g(0.15モル)を得た。2-アセチルチオフエンの収率は、チオフエンに対して58%であった。また、実施例1と同様にして3位異性体の含有量を測定したところ、3-アセチルチオフエンの含有量は、2-アセチルチオフエンに対して0.4重量%であった。

[0048] 実施例6

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた100ml容の4つロフラスコに、活性白土(ナカライテスク株式会社製)5.9gおよび安息香酸無水物56.6g(0.25モル)を仕込み、チオフエン21.0g(0.25モル)を55〜65℃で1時間を要して滴下し、滴下終了後60℃で72時間反応させた。反応終了後、活性白土を濾別し、茶

褐色の濾液を得た。濾液を蒸留して未反応のチオフェン、安息香酸無水物および副生成物である安息香酸を留去し、2-ベンゾイルチオフェン26.0g(0.14モル)を得た。2-ベンゾイルチオフェンの収率は、チオフェンに対して55%であった。また、実施例1と同様にして3位異性体の含有量を測定したところ、3-ベンゾイルチオフェンの含有量は、2-ベンゾイルチオフェンに対して0.5重量%であった。

[0049] 実施例7

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた100ml容の4つ口フラスコに、活性白土(ナカライテスク株式会社製)5.9gおよび無水酢酸25.5g(0.25モル)を仕込み、2-メチルチオフェン24.6g(0.25モル)を25-35℃で1時間を要して滴下し、滴下終了後30℃で48時間反応させた。反応終了後、活性白土を濾別し、黒色の濾液を得た。濾液を蒸留して未反応の2-メチルチオフェン、無水酢酸および副生成物である酢酸を留去し、2-アセチル-5-メチルチオフェン23.5g(0.17モル)を得た。2-アセチル-5-メチルチオフェンの収率は、2-メチルチオフェンに対して67%であった。また、実施例1と同様にして3位異性体の含有量を測定したところ、3-アセチル-5-メチルチオフェンの含有量は、2-アセチル-5-メチルチオフェンに対して0.5重量%であった。

[0050] 実施例8

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた100ml容の4つ口フラスコに、活性白土(ナカライテスク株式会社製)5.9gおよび無水酢酸25.5g(0.25モル)を仕込み、2-クロロチオフェン29.6g(0.25モル)を45-55℃で1時間を要して滴下し、滴下終了後50℃で72時間反応させた。反応終了後、活性白土を濾別し、茶褐色の濾液を得た。濾液を蒸留して未反応の2-クロロチオフェン、無水酢酸および副生成物である酢酸を留去し、2-アセチル-5-クロロチオフェン20.9g(0.13モル)を得た。2-アセチル-5-クロロチオフェンの収率は、2-クロロチオフェンに対して52%であった。また、実施例1と同様にして3位異性体の含有量を測定したところ、3-アセチル-5-クロロチオフェンの含有量は、2-アセチル-5-クロロチオフェンに対して0.5重量%であった。

[0051] 比較例1

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた1L容の4つロフラスコに、85重量%リン酸11.3gおよび無水酢酸273.6g(2.7モル)を仕込み、チオフエン225.5g(2.7モル)を25〜35℃で30分を要して滴下し、滴下終了後30℃で60時間反応させた。反応終了後、10重量%アンモニア水100gを滴下、攪拌し、分液して黒色の油層を得た。油層を蒸留して未反応のチオフエン、無水酢酸および副生成物である酢酸を留去し、2-アセチルチオフエン172.4g(1.4モル)を得た。2-アセチルチオフエンの収率は、チオフエンに対して51%であった。また、実施例1と同様にして3位異性体の含有量を測定したところ、3-アセチルチオフエンの含有量は、2-アセチルチオフエンに対して1.0重量%であった。

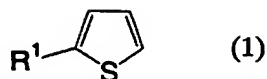
[0052] 比較例2

攪拌機、冷却管、温度計および滴下ロートを備え付けた100ml容の4つロフラスコに、活性白土(ナカライテスク株式会社製)5.8gおよび無水酢酸25.5g(0.25モル)を仕込み、チオフエン21.0g(0.25モル)を75〜85℃で10分を要して滴下し、滴下終了後、還流下100℃で5時間反応させた。反応終了後、活性白土を濾別し、黒色の濾液を得た。濾液を蒸留して未反応のチオフエン、無水酢酸および副生成物である酢酸を留去し、2-アセチルチオフエン22.1g(0.18モル)を得た。2-アセチルチオフエンの収率は、チオフエンに対して70%であった。また、実施例1と同様にして3位異性体の含有量を測定したところ、3-アセチルチオフエンの含有量は、2-アセチルチオフエンに対して0.9重量%であった。

請求の範囲

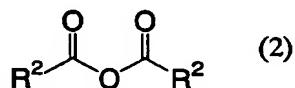
[1] 一般式(1);

[化1]



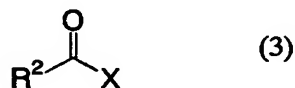
(式中、R¹は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、フェニル基またはハロゲン原子を示す。)で表されるチオフェン化合物と、一般式(2);

[化2]



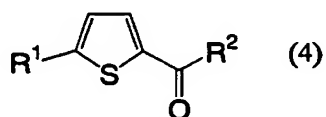
(式中、R²は炭素数1～6のアルキル基またはフェニル基を示す。)で表される酸無水物および一般式(3);

[化3]



(式中、R²は前記と同様であり、Xはハロゲン原子を示す。)で表される酸ハロゲン化合物からなる群より選択される少なくとも1種とを、固体酸触媒の存在下で、75℃未満、無溶媒で反応させることを特徴とする一般式(4);

[化4]



(式中、R¹およびR²は前記と同様である。)で表される2-アシルチオフェン化合物の製造方法。

[2] 前記固体酸触媒が、ゼオライト、活性白土および陽イオン交換樹脂からなる群より

選択される少なくとも1種である請求項1に記載の方法。

- [3] 前記固体酸触媒の使用量が、前記チオフェン化合物100重量部に対して0.1～50重量部である請求項1に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D333/22, A61K31/381//C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D333/22, A61K31/381//C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-288166 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH), 16 October, 2001 (16.10.01), & EP 1138681 A1 & EP 1138681 B1	1-3
A	CAMPANATI, M. et al., Environmentally friendly catalysts for acylation reactions, Chemical Industries, 1998, Vol.75 (Catalysis of Organic Reactions), pages 307 to 318	1-3
A	US 2711414 A (THE DOW CHEMICAL CO.), 21 June, 1955 (21.06.55), (Family: none)	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 January, 2005 (27.01.05)

Date of mailing of the international search report
15 February, 2005 (15.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018569

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KONISHI, H. et al., The Nafion-H-catalyzed acylation of thiophene with acid anhydrides, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1982, Vol.55, No.3, pages 957 to 958	1-3
A	JP 61-143374 A (Kanagawa-ken), 01 July, 1986 (01.07.86), (Family: none)	1-3

BEST AVAILABLE COPY

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D333/22, A61K31/381//C07B61/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D333/22, A61K31/381//C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-288166 A (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 2001.10.16, 実施例6参照 & EP 1138681 A1 & EP 1138681 B1	1-3
A	CAMPANATI, M. et al, Environmentally friendly catalysts for acylation reactions, Chemical Industries, 1998, Vol.75 (Catalysis of Organic Reactions), p.307-318	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.01.2005

国際調査報告の発送日

15.02.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 2711414 A (THE DOW CHEMICAL COMPANY) 1955. 06. 21, (ファミリーなし)	1-3
A	KONISHI, H. et al, The Nafion-H-catalyzed acylation of thiophene with acid anhydrides, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1982, Vol. 55, No. 3, p. 957-8	1-3
A	JP 61-143374 A (神奈川県) 1986. 07. 01, (ファミリーなし)	1-3